Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität Düsseldorf

(Direktor: Prof. Dr. M. Zindler)

Somatosensorisch-evozierte Potentiale unter dem neuen Opioid Alfentanil

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt
von
Maria Segeth

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0054

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. M. Zindler)

Somatosensorisch-evozierte Potentiale unter dem neuen Opioid Alfentanil

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt
von
Maria Segeth

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. H. Brüster

Referent
gez.: Prof.Dr. M. Zindler

Korreferent
gez.: Prof.Dr. H. Schulte

Zusammenfassung

Die Ableitung der somatosensorisch evozierten Potentiale (SS-EVP) ist das zur Zeit praktikabelste und genaueste Meßverfahren innerhalb der Analgesiemetrie. Neben der Beurteilung von Stärke und Dauer des analgetischen Effektes können damit die möglichen Angriffsorte der Schmerzausschaltung lokalisiert werden.
In zehn Versuchen an zwei Hunden wird der Effekt von dem neuen, kurzwirkenden Opioid Alfentanil in steigender Dosierung (3, 30, 60, 120 µg/kg) als auch die Wirkdauer auf die sensorische Nervenleitung und Atmung (arterielle Blutgase) untersucht.
Unsere Ergebnisse zeigen im SS-EVP eine nur kurz wirkende Suppression, besonders des Peaks im Bereich N_{100}, sowie eine länger anhaltende Latenzverschiebung des N_{140}-Peaks nach maximal N_{215}.
Diese Effekte werden durch Dosierungen ab 30 µg/kg erreicht; sie werden aber nicht durch höhere Alfentanilgaben verstärkt, so daß eine Sättigung angenommen werden kann.

Die Veränderungen der Blutgase - signifikanter P_aO_2-Abfall bzw. P_aCO_2-Anstieg ist erst ab 30 µg/kg bzw. 120 µg/kg zu beobachten - sind nur kurz (10 Minuten) und stimmen zeitlich mit der Suppression des N_{100}-Peaks der SS-EVP überein.

Die Latenzverschiebung hingegen hält länger an und beträgt nach 80 Minuten noch 160 ms. Sie fällt zeitlich mit der klinisch zu beobachtenden Sedierung zusammen.
Daher wird aufgrund der differierenden Wirkeffekte auf eine Interaktion mit unterschiedlichen Opioid-Rezeptorsubpopulationen geschlossen.

Einleitung

Eine exakte Messung der Stärke und zum Vergleich der Potenz von Analgetika ist mangels geeigneter Testverfahren problematisch. Die theoretisch am besten fundierte Methode ist die Mikroneurographie, die wegen der Komplexität sowie der zeitlichen Instabilität für Langzeituntersuchungen nicht praktikabel ist. Deshalb wird in letzter Zeit zur Analgesiemetrie eine Methode, die in Form des "evozierten Potentials" geringere Ansprüche an die Kooperation des Probanden stellt, bevorzugt. Vor allem eignet sie sich zur Erkennung pharmakogener Einflüsse auf die sensible Nervenleitung.
Sie ist zur Zeit die exakteste Methode zur Beurteilung von Analgetikaeffekten. Denn somatosensorisch-evozierte Potentiale (SS-EVP) zeigen mit zunehmender peripherer elektrischer Reizintensität ebenso einen Anstieg in der Amplitudenhöhe der kortikalen Antwort (2,3), wie dies durch taktile Reize erzeugte Schmerzen zu beobachten ist (11,14). Diese Effekte sind mit Morphin (7) und Lachgas (6) unterdrückbar, während Barbiturate entsprechende Potentialveränderungen nicht beeinflussen (1).

Zusätzlich erlauben die SS-EVP den ungefähren Wirkort des Analgetikums im Verlauf der sensiblen Nervenleitung zu lokalisieren (5).
Der peripher applizierte Reiz, der entlang dem afferenten sensorischen Nervensystem läuft, ermöglicht einen Einblick in die Wirkfunktion des Pharmakons auf die großkalibrigen Fasern der peripheren Nerven, die Hinterstränge des Rückenmarks, die mediale Schleife des Hirnstamms und die thalamo-kortikalen Projektionsbahnen..
Auf einen möglichen Wirkort im Hirnstamm weisen nach Chapman (5) die

"far-field" evozierten Potentiale hin. Sie werden so bezeichnet, weil sich die der Kopfhaut aufgesetzten Registrierelektroden weit von der Quelle des Signals befinden und 10 - 50 ms nach dem Reiz zu registrieren sind. Dagegen deutet das sogenannte "near-field" evozierte Potential auf einen neokortikalen Ursprung als Ausgangsort hin, da dieses relativ nahe zur Ableitelektrode liegt und 70 - 500 ms nach dem Reiz abzuleiten ist. Denn je früher die Erregung auf dem Weg zum Cortex durch das Pharmakon eine Veränderung erfährt, um so eher ist diese Veränderung auch im SS-EVP zu registrieren. Die Erregung durchläuft somit zuerst die subcorticalen Zentren und anschließend die corticalen Areale. Entsprechend werden im SS-EVP die Erregungsmuster der tieferen Hirnabschnitte zeitlich früher abgebildet, während die später evozierten Potentiale die corticalen Hirnareale repräsentieren.

Versuchsablauf:

In insgesamt zehn Versuchen wurde wechselweise bei zwei trainierten wachen Hunden Alfentanil alle zehn Minuten in steigender Dosierung (3, 30, 60, 120 µg/kg) intravenös verabreicht und jeweils zwei Minuten nach der Injektion die SS-EVP abgeleitet. Anschließend wurden 5, 10, 20, 40 und 80 Minuten nach der letzten Injektion nochmals SS-EVP aufgezeichnet, um eine Änderung in der sensiblen Nervenleitung in Abhängigkeit von der Zeit nachzuweisen. Zwei Minuten nach jeder Alfentanilgabe und 5, 10, 20, 40 und 80 Minuten nach der letzten Injektion wurden die arteriellen Blutgase bestimmt, um eine durch das Opioid induzierte Atemdepression zu erfassen.

Auswertung der Ergebnisse:

Die Analyse der SS-EVP erfolgte nach dem von Buchsbaum et al. (2) inaugurierten Prinzip, bei dem typische Zeitbereiche aufgesucht werden, die nach peripherer Reizung bei kortikaler Verarbeitung Deflektionswellen und bei Reizzunahme auch eine Amplitudenvermehrung aufweisen. Hierbei wird eine positive Deflektionswelle mit "P" und eine negative mit "N" bezeichnet. Die nach dem Reiz verstrichene Zeit erscheint in ms als Index zur Polarität (z. B. P_{45}). In unserer Untersuchung dominierten die Peaks N_{100} und N_{140} 70-115 ms, respektive 120 - 155 ms nach dem Reiz als konstant wiederkehrende Polaritätsveränderungen. Neben der Polarität wurde in Übereinstimmung mit dem internationalen Ten-Twenty-System auch die durch das Pharmakon bedingte Latenzver-

schiebung der verschiedenen Peaks in ms untersucht. Eine Amplitudenänderung sowie eine Latenzverschiebung wurde statistisch auf ihre Signifikanz zum wachen Kontrollwert hin mit Hilfe des Student-t-Testes für paarige Daten bestimmt. Eine Signifikanz besteht dann, wenn $p<0.05$ ist.

Ergebnisse:

1. SS-EVP

Ausgehend vom Kontrollwert führt die Injektion steigender Dosen des Opioids Alfentanil zu einer Amplitudenabnahme im Bereich N_{100}, die bei einer Dosierung von 30 µg/kg eine signifikante Verringerung aufweist und bei 60 bzw. 120 µg/kg fast vollständig ausgeblendet wird (Abb. 1, Tab. 1).
Neben dieser durch das Opioid im Bereich von N_{100} induzierten Amplitudensuppression zeigt die Deflektionswelle N_{140} eine deutliche Latenzverschiebung. Denn N_{140} wandert nach der Gabe von 30 µg/kg nach N_{215}. Ein Effekt, der bei höherer Dosierung (60, 120 µg/kg) weitere Zunahme aufweist, so daß eine Sättigung angenommen werden kann (Abb. 1). Nach der letzten ALfentanilgabe ist proportional zur Zeit eine Verringerung der Suppression im N_{100}-Peak feststellbar. In der 20. Minute erreicht die Amplitude 75% der Ausgangshöhe, welche in der 40. Minute nach der Injektion wieder voll erreicht wird (Tab. 1, Abb. 2).
Anders verhält sich der N_{140}-Peak. Bei anfänglicher Tendenz auf sinen alten Wert zurückzukehren, zeigt er noch in der 80. Minute nach Alfentanil eine Latenzverschiebung im Mittel nach 160 ms (Tab. 1).

2. Arterielle Blutgase

Nach Injektion von Alfentanil (60 und 120 µg/kg) kommt es im Vergleich zum Kontrollwert zu einem signifikanten Abfall des PaO_2 von 91 auf 66 bzw. 58 mmHg (Abb. 3, Tab. 2). Beide Blutgaswerte zeigen nach der

letzten Gabe (120 µg/kg) eine Tendenz zur Normalisierung, die in der 20. Minute post injectionem abgeschlossen ist.
Diese Rückkehr zum Kontrollwert geht mit einer Zunahme der Amplitudenhöhe des N_{100} - Peaks im SS-EVP einher; denn auch hier wird nach 20 Minuten eine dem Ausgangswert angenäherte mittlere Amplitudenhöhe erreicht (Tab. 1).

Diskussion der Ergebnisse

Typische Veränderungen im SS-EVP unter Alfentanil finden sich in unseren Untersuchungen besonders im Bereich N_{100} und N_{140}. Eine ähnliche Veränderung, insbesondere die Suppression der N_{100} -Welle, wird auch unter einem anderen Opioid - dem Morphin - nachgewiesen (14). Fentanyl und Lachgas vermindern ebenfalls die Amplitude; hierbei ist jedoch die P_{250}-Zacke betroffen (4). Diese im Gegensatz zu unseren Ergebnissen beobachtete Beeinträchtigung einer späteren Deflektionswelle kann mit dem unterschiedlichen Reizort (Pfote- Zahnpulpastimulation),der differierenden Spezies (Tier - Mensch), als auch den unterschiedlichen Pharmaka (Fentanyl - Alfentanil) erklärt werden. Alle Arbeitsgruppen (2,4,5) finden jedoch eine Amplitudenverminderung unter Opioidingestion.

Die alfentanilbedingte Suppression im N_{100} - Bereich ist nicht der einzige charakteristische kortikale Effekt, der nach peripherer Stimulierung sichtbar wird. Es kommt auch noch zu einer Latenzverschiebung des N_{140}-Peaks nach N_{215}. Über eine ähnliche Latenzverschiebung berichtet auch Wauquier (16), wo Alfentanil bei Pfotenstimulation eine Verschiebung des Peaks vom N_{140}-Bereich nach N_{210} bewirkt. Diese Latenzverschiebung wird auch bei Opioiden aus der Benzomorphanreihe (Fortral, Bremazocine) beobachtet. Sie zeichnen sich durch eine stark sedierende Eigenschaft und einer geringen Beeinträchtigung der Atmung aus (8,15).
Ein sedativer Effekt tritt auch nach Alfentanil auf. Denn im EEG-Power-Spektogramm ist noch nach 60 Minuten eine Sedierung nachweisbar, eine Atemdepression dagegen nicht mehr (9). Der analgetische Wirkeffekt von

Alfentanil nimmt nach 10 Minuten ab (13). Im SS-EVP kommt es zu einer Zunahme der Amplitudenhöhe im N_{100}-Bereich.

Aufgrund der Amplitudenabnahme und der Latenzverschiebung kann vermutet werden, daß dieses Opioid mit mehreren Rezeptorsubpopulationen interagiert (12). Eine Rezeptorgruppe, die sowohl Atemdepression verbunden mit einer Verminderung der Amplitudenhöhe im N_{100} - Peak (μ-Rezeptor) induziert, und eine andere, die Sedierung gekoppelt mit einer Latenzverschiebung im N_{140}-Bereich (kappa-Rezeptor) vermittelt.

Diese Vermutung wird durch die Beobachtungen von Wauquier und Mitarbeitern gestützt (16). Denn im Gegensatz zu dem reinen μ-Agonisten Fentanyl induziert Alfentanil nach selektiver Lemniscus- und Thalamusreizung mit Tiefenelektroden keine Beeinflussung der kortikalen Antwort. Eine Beeinflussung ist nur nach peripherer Reizung (Pfote) zu beobachten. Somit ist der analgetische Wirkort von Alfentanil distal von Lemniscus bzw. Thalamus zu suchen. Der sedierende Wirkort kann in kortikalen Strukturen seinen Ursprung haben; denn nach autoradiographischen Bindungsstudien weisen die tiefen Schichten des Cortex eine Selektivität für die primär sedativ wirkenden Kappa-Opioiden auf (10).

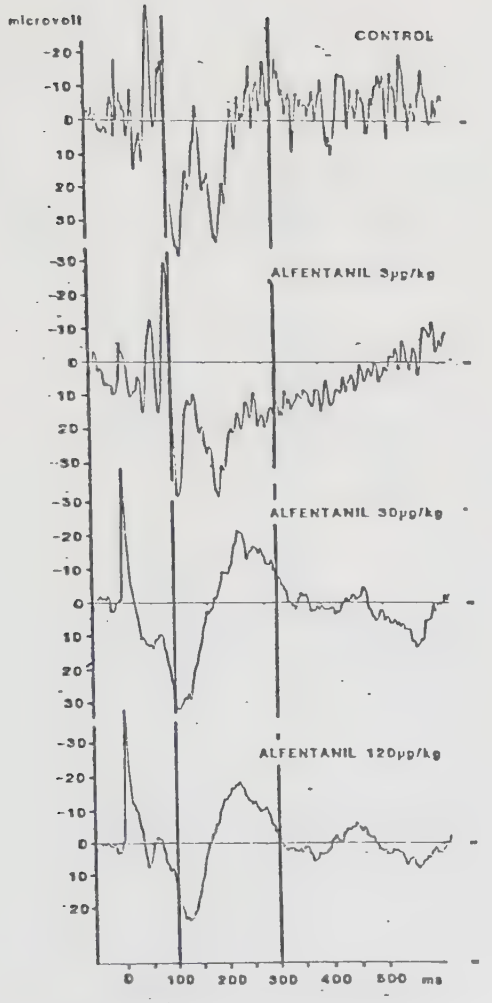

Abb. 1: Die Beeinflussung des SS-EVP unter Pfotenstimulation

2 Minuten nach Injektion von steigenden Alfentanildosen (Repräsentatives Beispiel)

Neben einer Suppression des Peaks im N_{100}-Bereich induziert das Opioid eine Latenzverschiebung der N_{140}-Welle.

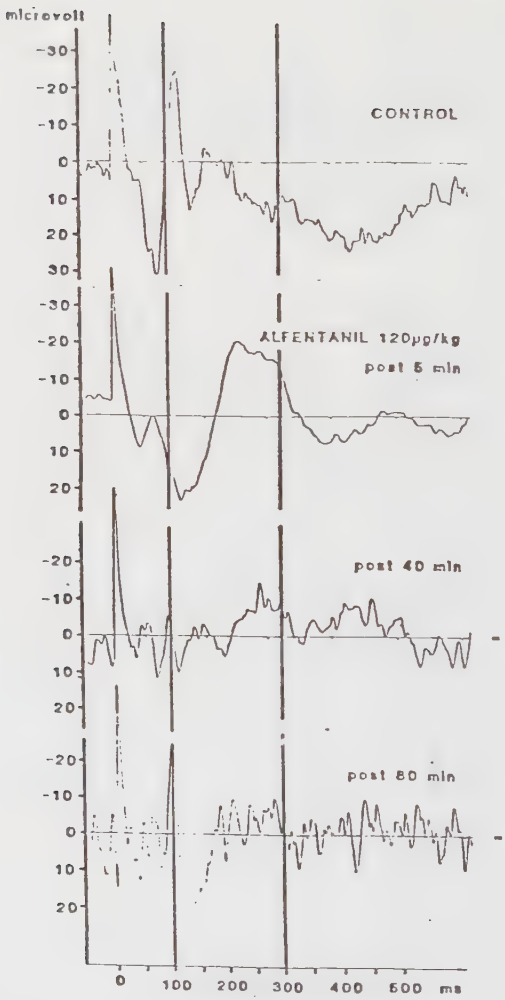

Abb. 2.: Der zeitliche Verlauf der SS-EVP unter Pfotenstimulation nach Alfentantilgabe.
(Repräsentatives Beispiel)
40 Minuten post injectionem erreicht die Amplitudenhöhe des N_{100}-Peaks wieder den Ausgangswert. Die Latenzverschiebung der N_{140}-Welle tendiert zur Normalisierung.

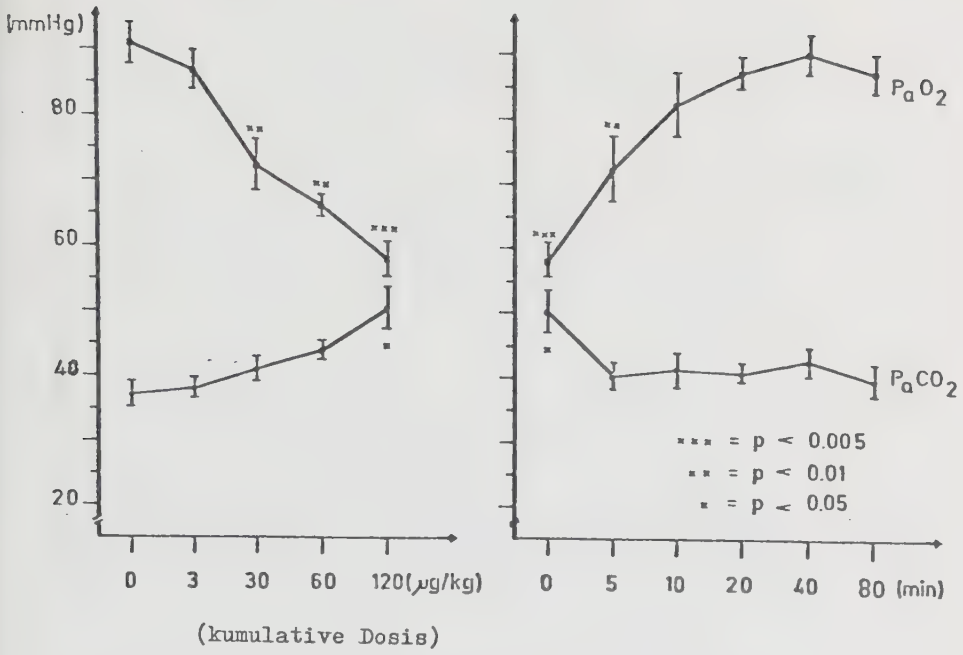

Abb. 3: Die arteriellen Blutgase (P_aO_2, P_aCO_2) unter kumulativen Alfentanilgaben sowie ihr zeitliches Verhalten nach 120 µg/kg Alfentanil . Alfentanil induziert eine dosisabhängige Hypoxie und Hyperkapnie. Dieser Effekt ist 10 Minuten post injectionem nicht mehr signifikant (Mittelwert + mittlerer Fehler; n = 10).

		Amplitudenhöhe (µv)		Latenz (ms)	
		N_{100}	N_{140}	N_{100}	N_{140}
Kontrolle		20,5 ± 6,0	16,3 ± 6,0	95 ± 9,0	135 ± 10,0
Alfentanil (µg/kg)	3	22,7 ± 7,0	15,2 ± 5,0	98 ± 8,5	137 ± 8,0
kumulativ	30	9,3 ± 1,5^{x}	20,5 ± 7,0	105 ± 4,0	200 ± 15,0^{x}
	60	5,4 ± 2,0^{xx}	22,6 ± 4,0	107 ± 5,0	215 ± 9,0^{xx}
	120	5,0 ± 1,5^{xx}	23,0 ± 8,0	106 ± 5,0	209 ± 4,5^{xx}
nach der letzten Injektion (Minuten)	5	9,0 ± 2,5^{x}	20,4 ± 7,0	106 ± 5,0	210 ± 4,0^{xx}
	10	10,2 ± 3,5^{x}	19,0 ± 6,0	106 ± 5,5	200 ± 2,0^{x}
	20	15,6 ± 5,0	17,0 ± 5,0	104 ± 6,0	170 ± 10,0^{x}
	40	18,0 ± 6,0	16,0 ± 6,0	99 ± 8,0	160 ± 9,0^{x}
	80	19,0 ± 6,0	14,5 ± 9,0	100 ± 2,0	160 ± 8,5^{x}

Tabelle 1: Amplitudenveränderung und Latenzverschiebung der N_{100}-Welle bzw. des N_{140}-Peaks im SS-EVP unter steigenden Alfentanildosen sowie ihr zeitliches Verhalten nach der letzten Opioidgabe. (Mittelwert ± mittlerer Fehler)

$x = p < 0,05$; $xx = p < 0,01$

		PaO_2	$PaCO_2$	pH
Kontrolle		91 ± 3	37 ± 0,4	7,3 ± 0,02
Alfentanil				
kumulativ	3	87 ± 3	38 ± 0,5	7,3 ± 0,02
	30	72 ± 4 XX	41 ± 1,4	7,3 ± 0,02
	60	67 ± 2 XX	44 ± 1,6	7,25± 0,01
	120	58 ± 2 XXX	51 ± 4,0 x	7,2 ± 0,02
nach der letzten Injektion (Minuten)	5	72 ± 5XXX	41 ± 2,0 x	7,2 ± 0,02
	10	83 ± 5 XX	42 ± 3,0	7,25± 0,01
	20	87 ± 3	41 ± 2,0	7,2 ± 0,03
	40	91 ± 4	43 ± 2,0	7,3 ± 0,01
	80	88 ±	40 ± 2,0	7,3 ± 0,02

Tabelle 2: Die arteriellen Blutgase (PaO_2 , $PaCO_2$, pH) unter kumulativen Alfentanildosen und ihr Zeitverlauf nach 120 µg/kg.
(Mittelwert ± mittlerer Fehler; n= 10)

Literaturverzeichnis

1. Abrahamian HA, Allison T, Goff WR: Effect of thiopental on human cerebral evoked responses. Anesthesiology 24, 650 (1963)

2. Buchsbaum MS, Davis GC, Coppola R, Naber D: Opiate pharmacology and individual differences. II. Somatosensory evoked potentials Pain 10, 367 (1981)

3. Chapman CR, Benedetti C: Nitrous oxide effects on cerebral evoked potential to pain. Anesthesiology 51, 138 (1979)

4. Chapman CR: The measurement of pain in man. In: Kosterlitz HW, Terenius LY Pain and Society Dahlem Konferenz, Verlag Chemie, 340 (1980)

5. Chapman CR, Colpitts YM, Benedetti C, Butler S: Event related potential correlates of analgesia; comparison of Fentanyl acupuncture and nitrous oxide. Pain 14, 327 (1982)

6. Chapman CR, Schimek F, Gehrig J, Gerlach R, Colpitts Y: Effects of Nitrous Oxide, Transcutaneous Electrical Stimulation, and their Combination on Brain Potentials Elicited by Painful Stimulation Anesthesiology, 58: 250-256, 1983

7. Davis GC, Buchsbaum MS, Bunney jr. WE: Naloxone decreases diurnal variation in pain sensitivity and somatosensory evoked potentials. Life Sci 23, 1449 (1978)

8. Freye E, Hartung E, Schenk GK: Bremazocine: An opiate that induces sedation and analgesia without respiratory depression. Anesth. Analg 62: 483-489 (1983)

9. Freye E, Hartung E, Schinagl A: Der Einfluß von Alfentanil auf die ventilatorische CO_2-Antwort und Vigilanz. Vortrag Zentraleuropäischer Anaesthesie Kongress Zürich (1983)

10. Goodman RR, Snyder SH: Autoradiographic location of kappa opiate receptors to deep layers of the cerebral cortex may explain unique sedative and analgesic effects. Life Sci 31, 1291 (1982)

11. Johnson D, Jurgens R, Kongehl G, Kornhuber HH: Somatosensory evoked potentials and magnitude of perception
Exp Brain Res 22, 331 (1975)

12. Martin WR, Eades CG, Thomson IA, Huppler RE, Gilbert PE: The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the non dependent and morphine-dependent spinal dog.
J Pharmacol Expt Ther 197, 517 (1976)

13. Niemegeers CJE, Janssen PAJ: Alfentanil (R 39209) a particularly short-acting intravenous narcotic analgesic in rats.
Drug Rev Res 1, 83 (1981)

14. Rohdewald P, Derendorf H, Drehsen G, Elger CE, Knoll O: Changes in cortical evoked potentials on correlates of the efficacy of weak analgesics.
Pain 12, 329 (1982)

15. Soto-Moyano R, Hernandez A, Perez H, Pacile C: Differential effect of Pentazocine on primary cortical evoked potentials elicited by stimulation of the trigeminal tract and spinal cord pathways.
Eur J Pharmacol 47, 465 (1978)

16. Wauquier A: Neurophysiologische Untersuchungen mit dem kurz-wirksamen, intravenösen narkotischen Analgetikum Alfentanil.
In: Doenicke A (Ed.)
Alfentanil, Anaesthesiologie und Wiederbelebung
Springer-Verlag Heidelberg (1983)

Lebenslauf:

Maria Segeth, geboren am 24. 7. 1930 in Hindenburg/Oberschlesien als Tochter der Eheleute Marta und Vinzent Segeth.

- Besuch der Grundschule und des Gymnasiums in Hindenburg und in Nördlingen.
- 1955 Reifeprüfung
- anschließend Angestellte bei der Deutschen Bundespost und Fremdsprachenstudium am Dolmetscher Institut.
- 1959 - 1965 Medizinstudium an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main und an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn.
- Medizinalassistentenzeit 1966 - 1967 an der Universitätsklinik in Marburg, am Kreiskrankenhaus in Kipfenberg und am Kreiskrankenhaus in Landshut.
- Approbation: 31. 12. 1967
- Assistenzarzttätigkeit 1968 - 1969 in der Chirurgie des Kreiskrankenhauses in Landshut.
- Oktober 1969 Beginn der Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesie am Institut für Anästhesiologie der Universität Düsseldorf.
- 1976 Facharzt für Anästhesie; danach weiterhin am Institut für Anästhesiologie der Universität Düsseldorf tätig.